

## **ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ФЕНІКОЛІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ТВАРИН**

*В. П. Музика*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок

*Розвиток резистентності мікроорганізмів — основний фактор, який знижує ефективність антибактеріальних препаратів. У зв'язку з цим актуальним стає пошук нових шляхів попередження формування стійкості збудників бактеріальних інфекцій, одним із яких є хімічна трансформація молекул антибактеріальних речовин, спрямована на створення нових препаратів, активних до стійких мікроорганізмів. Крім цього, в останні роки існує тенденція до розробки і використання виключно ветеринарних антибіотиків, які не застосовують у гуманній медицині. Тому розробка та впровадження у практику ветеринарної медицини України комбінованих ветеринарних препаратів на основі флорфеніколу, з широким спектром антимікробної дії, значно підвищить ефективність антибіотикотерапії.*

Бактеріальні інфекції представляють серйозну проблему для сучасного тваринництва як в Україні, так і в багатьох зарубіжних країнах, будучи однією з основних причин загибелі сільськогосподарських тварин. Серед них найбільш поширені такі, як колібактеріоз, сальмонельоз, стрептококоз, стафілококоз, респіраторний мікоплазмоз, пастерельоз, якіносять значні економічні збитки галузі тваринництва. На сьогоднішній день існує великий арсенал вакцин, хіміотерапевтичних препаратів, застосування яких спрямоване на запобігання поширенню респіраторної інфекції сільськогосподарських тварин. Однак, в структурі захворювань тварин останнім часом стали переважати саме респіраторні захворювання. Головним фактором у цьому є те, що мова йде не про конкретну інфекційну хворобу, зумовлену окремо взятим збудником, а комплексом чинників, як, наприклад, мікоплазма — пастерелла; мікоплазма — актинобаціліс — борделла; борделла — гемофіліус тощо. Ефективність лікування інфекційних захворювань залежить від правильного вибору лікарського засобу з врахуванням чутливості до нього збудників, механізму дії, фізико-хімічних властивостей і особливості фармакокінетики препарату.

Зростаюче з кожним роком використання антибактеріальних препаратів, застосування їх у мінімальних дозах тривалими курсами призвело до розвитку бактеріальної резистентності мікроорганізмів. Проблема медикаментозної стійкості мікроорганізмів і тісно пов'язане з цим зниження терапевтичної ефективності антибактеріальних лікарських засобів, потребують пошуку нових ефективних препаратів, які володіють вираженою дією на мікроорганізми. Серйозну проблему на даний час представляє розвиток у мікроорганізмів резистентності до антимікробних речовин і селекція їх стійких штамів, накопичення у продукції тваринництва залишкових кількостей антибіотиків і можливість передачі людському організму через харчові продукти тваринного походження антибіотикорезистентних мікроорганізмів [1–3].

Внаслідок зростаючого поширення стійких штамів бактерій ефективність багатьох антибактеріальних препаратів для лікування інфекційних хвороб у тварин знижується. Відомо, що існує генетично обумовлена природна резистентність до антибіотиків, рівень якої є видовою ознакою мікроорганізмів, через відсутність мішеней дії препарату [4–8]. Але,

в основному, відбувається поступова втрата чутливості збудників до раніше високоактивних хіміотерапевтичних препаратів, тобто набула антимікробна резистентність.

Поширення резистентності серед мікроорганізмів, зумовлює ризик не тільки для здоров'я тварин, але і для людини, оскільки багато з них (сальмонели, ешеріхії, стафілококи, стрептококи, кампілобактерії тощо), контамінуючи продукти тваринництва, являються причиною виникнення токсикоінфекцій.

Засоби боротьби з бактеріальними інфекціями сільськогосподарських тварин включають у себе комплекс ветеринарно-санітарних заходів, серед яких важливе значення відіграє використання антибактеріальних лікарських препаратів.

У зв'язку з цим стає актуальним пошук нових шляхів попередження формування стійкості збудників інфекцій, одним із яких є хімічна трансформація молекул антибактеріальних речовин, спрямована на створення нових препаратів, активних у відношенні до резистентних мікроорганізмів [9–11].

Хлорамфенікол (левоміцетин) протягом багатьох років вважався одним із ефективних антибіотиків у медичній та ветеринарній практиці через широкий спектр антимікробної дії. Відомо, що хлорамфенікол вперше був виділений в 1947 році із культуральної рідини *Streptococcus venezuelae* і протягом багатьох років вважався універсальним антибіотиком через відносно малу токсичність для тварин та високу біодоступність. Однак, при більш ретельному вивченні його побічних ефектів, можливих токсичних дій на організм людини залишкових кількостей, що містяться у продуктах тваринництва, поширення левоміцетин-резистентних штамів мікроорганізмів, застосування його продуктивним тваринам заборонено в Україні та у країнах Євросоюзу [12–14].

Таким чином, виникла необхідність у розробці, вивченні та впровадженні у ветеринарну практику антибіотиків-аналогів, які володіють високою антибактеріальною активністю, відсутністю побічних ефектів, характерних для даного антимікробного засобу.

Тіамфенікол є структурним аналогом хлорамфеніколу. В його молекулі ароматична нітрогрупа, яка вважається причиною виникнення апластичної анемії, виникаючої за впливу хлорамфеніколу, заміщена метилсульфідною групою, що зменшує ризик виникнення гемотоксичної дії, але одночасно знижує антимікробну активність препарату.

Деякі особливості молекулярної структури флорфеніколу зумовлюють зниження його токсичності і підвищення антимікробної активності, в порівнянні з хлорамфеніколом. По-перше, заміщення однієї із гідроксильних груп на атом фтору робить флорфенікол нечутливим до дії хлорамфеніколацетилтрансферази мікроорганізмів, яка модифікує структуру молекули хлорамфеніколу шляхом ацетилювання ОН-групи, внаслідок чого антибіотик губить протимікробні властивості. Тому, мікроорганізми, які стійкі до хлорамфеніколу, залишаються чутливими до флорфеніколу. По-друге, в молекулі флорфеніколу, на відміну від хлорамфеніколу, відсутня нітрогрупа, яка має токсичну дію на систему кровотворення, що підвищує безпечність його застосування.

Флуорфенікол (2,2-дихлоро-М- [1-(фторметил)-2-гідрокси-2- [4-(метилсульфоніл)-феніл]- ацетамід) — антибіотик широкого спектру дії, синтезований шляхом хімічної модифікації молекули хлорамфеніколу, є фторованим аналогом хлорамфеніколу і тіамфеніколу. Флуорфенікол пригнічує синтез білків у клітинах бактерій, за рахунок гідроксильної групи, заміщеної атомом фтору, проявляє антибактеріальну активність до ацетилтрансферазосинтезуючих бактерій, які є чутливими до хлорамфеніколу. У протоплазмі він зв'язується з 70S-рибосомними субодинаціями, в яких пригнічує ферментну активність пептидилтрансферази і, такими чином, сповільнює синтез білка у рибосомах бактерій.

Особливістю будови його молекули є відсутність нітрогрупи і заміщення гідроксильної групи на атом фтору, що зумовлює зниження токсичного впливу на гематопоез, високу антибактерійну активність та попередження розвитку до нього мікробної резистентності. Відомо, що майже 60 відсотків усіх антибіотиків, що виробляються в світі,

використовуються у гуманній медицині. Тваринницька галузь є другим за величиною споживачем антимікробних препаратів.

За останні роки як в Україні, так і в країнах ЄС намітилась тенденція до розробки і використання виключно ветеринарних антибіотиків, які не застосовуються у гуманній медицині, до яких у тому числі належить флорфенікол. Це сприяє зниженню ризику для здоров'я людини за рахунок скорочення можливості розвитку перехресної резистентності у мікроорганізмів, потенційно небезпечних як для тварин так і для людей.

Згідно з науковими дослідженнями, антибіотики групи феніколів є ефективними проти більшості грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі: *E. coli*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Salmonella cholerae suis*, *Streptococcus suis* та ін.

При внутрішньом'язовому введенні флуорфенікол добре і швидко всмоктується і проникає в усі органи і тканини, але не долає гемато-тканевих бар'єрів. Максимальна концентрація антибіотика в крові досягається у свиней через 2,5 години. Терапевтична антибактеріальна концентрація зберігається в органах і тканинах тварин протягом 48 годин. Флуорфенікол і його метаболіти виділяються з організму переважно з сечею і меншою мірою — з калом.

Досліджено, що флуорфенікол добре адсорбується після перорального застосування у більшості видів тварин. Препарат розподіляється по всьому організму, практично проникає у всі органи та тканини, але найбільший рівень спостерігається у легенях, нирках, жовчі. У низьких концентраціях флуорфенікол виявляється у м'язовій тканині, печінці, тонкій кишці, серці та в сироватці крові.

Група феніколів представлена різноманітними похідними препаратами виробництва вітчизняних та зарубіжних фірм, діючою речовиною яких є флорфенікол, як наприклад, Фловет 5 %, 30 %, Флорон, Нуфлор для лікування пневмонії у свиней. Доведено, що причиною широкого поширення PRDC (респіраторного симптомокомплексу свиней) є декілька етіологічних факторів вірусної та бактеріальної природи, а порушення зоогігієнічних умов сприяють розвитку клінічних проявів. При інфікуванні свиней пневмотропними вірусами (цирковірусом PCV2, вірусом респіраторно-репродуктивного синдрому PRRSV і вірусом грипу SIV) прогресування патологічного процесу зумовлюється нашаруванням дії бактерійних патогенів — *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronhiseptica* і *Streptococcus suis*. Дані щодо застосування препарату Флорон 2 % порошок у господарствах показали високу ефективність його в терапії та профілактиці бактеріального респіраторного синдрому свиней в період дорощування та відгодівлі, в порівнянні з традиційними лікувальними схемами.

Флуорфенікол (Флорон, виробництво KRKA) є антибіотиком, який здатний ефективно подавляти всі пневмотропні бактеріальні патогени свиней, надаючи виражену антибактеріальну дію до широкого спектру збудників бактеріального походження. Максимальна концентрація антибіотика в легеневій тканині після внутрішньом'язової ін'єкції Флорону перевищує 2,5 мкг/мл, що набагато більше МПК<sub>90</sub> практично у всіх досліджуваних штамів. Флорон застосовується у формі 10 % орального розчину, 30 % розчину для ін'єкцій і 2 % порошку для змішування з кормом.

## ВИСНОВКИ

Враховуючи виключно високу активність препаратів групи феніколів проти бактеріальних респіраторних патогенів, їх використання у промисловому тваринництві є

економічно ефективним вирішенням проблеми медикаментозної стійкості мікроорганізмів і тісно пов'язане з цим зниження терапевтичної ефективності антибактеріальних лікарських засобів. Розробка та впровадження у практику ветеринарної медицини України комбінованих ветеринарних препаратів на основі флорфеніколу, з широким спектром антимікробної дії, особливо до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, значно підвищить ефективність антибіотикотерапії.

## **APPLICATION OF MEDICINAL PRODUCTS BELONGING TO PHENICOL GROUP AIMING AT PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF AGRICULTURAL POULTRY WITH RESPIRATORY DISEASES**

*V. P. Muzyka*

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

### **S U M M A R Y**

The development of microorganism resistance is the main factor that decreases the efficacy of antibacterial medicinal products. This is the reason of searching for the new ways of prevention of resistance occurrence of bacterial infection agents, one of which is chemical transformation of antibacterial substance molecules directed to creation of new medicinal products active to resistance organisms. During the last years there is a tendency to the development and application of veterinary antibiotics that are not used in the sphere of human medicine. That is why the development and implementation in the sphere of veterinary medicine of the combined veterinary medicinal products containing fluorfenicol with wide spectrum of antimicrobial action, increases the efficacy of antibiotic therapy.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ФЕНИКОЛОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

*В. П. Музыка*

Государственный научно-исследовательский институт ветеринарных препаратов  
и кормовых добавок

### **А Н Н О Т А Ц И Я**

Развитие резистентности микроорганизмов является основным фактором, снижающим эффективность антибактериальных препаратов. В связи с этим актуальным становится поиск новых путей предупреждения формирования устойчивости возбудителей бактериальных инфекций, одним из которых является химическая трансформация молекул антибактериальных веществ, направленная на создание новых препаратов, активных к устойчивым микроорганизмам. Кроме этого, в последние годы существует тенденция к разработке и использованию исключительно ветеринарных антибиотиков, которые не применяются в гуманной медицине. Поэтому разработка и внедрение в практику ветеринарної медицини України комбінованих ветеринарних препаратів на основі флорфенікола, с широким спектром противомікробного действия, существенно повышает эффективность антибиотикотерапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Навашин С. М., Фомина И. Л.* Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982.
2. *Виолин Б. В., Абрамов В. Е., Ковалёв В. Ф.* // Ветеринария. — 2001. — № 1. — С. 42–46.
- 3 *Евдокимов П. Д.* Фармакология антибиотиков и их применение в клинической ветеринарии. — М.: Медицина, 1987.
4. *Грачева Н. М., Щетинина И. Н.* Клиническая химиотерапия при инфекционных болезнях. — М.: Медицина, 1985. — С. 50–59.
5. Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistance bacteria of animal origin. In: Review of Science and Technology. Office of International Epizootics, Paris. — 2001. — Vol. 20 (3). — P. 811–827.
6. *Vaillancourt J.-P., Higgins R., Martineau G.-P.* // J. Am. Veter. Med. Assn. — 1988. — Т. 193, № 4. — P. 470–473.
7. *Сидоренко С. В.* // Антибиотики и химиотерапия. — 1999.— Т. 44, №12.— С. 19–22.
8. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В.Ф. Ковалёв, И. Б. Волков, Б. В. Виолин, Р. А. и др. — М.: Агропромиздат, 1988. — 223 с.
9. *Linton A. H., Hinton M. H., Al-Chalaby Z.A.M.* // J. Veter. Pharmacol. Therap. — 1985. — Т. 8, № 1. — P. 62–70.
10. *Noble W. C., Allaker R. P.* // Veter. Rec. — 1992. — Vol. 130, № 21. — P. 466–468.
11. *Яковлев С. В.* Микробиологические и фармакодинамические факторы, определяющие клинический эффект антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 5. — С. 3–5.
12. *Gassner B., Wuethrich.* Pharmacokinetic and toxicological aspects of the medication of beef-type calves with an oral formulation of chloramphenicol palmitate // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. — 1994. — Vol. 17. — P. 279–283.
13. *Noble W. C.* Antibiotic resistance in the staphylococci // Science Progress. — 1997. — Vol. 80. — P. 5–20.
14. *Prescott J. F., Baggot J. D.* Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 2nd edition. — Iowa State University Press. — 1993. — P. 564–565.